

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 07-223971

(43)Date of publication of application : 22.08.1995

(51)Int.Cl.

A61K 45/06
A61K 9/08
A61K 31/055
A61K 31/135
A61K 31/165
A61K 31/19
A61K 31/27
A61K 31/40
A61K 31/415
A61K 31/70
A61K 31/71
A61K 47/10
A61K 47/36
// (A61K 31/415
A61K 31:135
A61K 31:19)

(21)Application number : 06-018002

(71)Applicant : POLA CHEM IND INC

(22)Date of filing : 15.02.1994

(72)Inventor : IJUIN TOMOKO
SUZUKI HIROYUKI

(54) SKIN EXTERNAL PREPARATION

(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain a skin external preparation having excellent percutaneous absorption-promoting activity for anti-mycotic agents or anti-inflammatory agents, thus useful for treating dermatomycosis.

CONSTITUTION: This skin external preparation comprises 1-5wt.% of ethyl cellulose, 1-10wt.% of water, 2.2-25wt.% of a plasticizer, 0.1-5wt.% of an anti-mycotic agent, 0.1-5wt.% of an anti-inflammatory compound and 50-95wt.% of an alcohol. The weight ratio of the plasticizer to ethyl cellulose stands at 2.2-5.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

07.02.2000

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

BEST AVAILABLE COPY

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平 7 - 2 2 3 9 7 1

(43) 公開日 平成 7 年 (1995) 8 月 22 日

(51) Int. Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K	45/06			
	9/08	M		
	31/055	9454- 4 C		
	31/135	A B E 9454- 4 C		
	31/165	9454- 4 C		
	審査請求	未請求	請求項の数 5	OL
				(全 4 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平 6-18002
(22) 出願日 平成 6 年 (1994) 2 月 15 日

(71) 出願人 000113470
ポーラ化成工業株式会社
静岡県静岡市弥生町 6 番 48 号
(72) 発明者 伊集院 朋子
神奈川県横浜市戸塚区柏尾町 560 ポーラ
化成工業株式会社戸塚研究所内
(72) 発明者 鈴木 啓之
神奈川県横浜市戸塚区柏尾町 560 ポーラ
化成工業株式会社戸塚研究所内
(74) 代理人 弁理士 有賀 三幸 (外 3 名)

(54) 【発明の名称】 皮膚外用剤

(57) 【要約】

【構成】 エチルセルロース 1 ~ 5 重量%、水 1 ~ 1 0 重量%、可塑剤 2 . 2 ~ 2 5 重量%、抗真菌剤 0 . 1 ~ 5 重量%、抗炎症性化合物 0 . 1 ~ 5 重量% 及び アルコール 5 0 ~ 9 5 重量% を含有し、且つ可塑剤のエチルセルロースに対する重量比で 2 . 2 ~ 5 である皮膚外用剤。

【効果】 本発明の皮膚外用剤は、抗真菌剤及び抗炎症剤に対して優れた経皮吸収促進作用を有するので、皮膚真菌症の治療に大変有益なものである。

BEST AVAILABLE COPY

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 エチルセルロース 1～5 重量%、水 1～10 重量%、可塑剤 2. 2～25 重量%、抗真菌剤 0. 1～5 重量%、抗炎症性化合物 0. 1～5 重量% 及び アルコール 50～95 重量% を含有し、且つ可塑剤のエチルセルロースに対する割合が重量比で 2. 2～5 であることを特徴とする皮膚外用剤。

【請求項 2】 上記可塑剤がアジピン酸ジイソプロピル、セバシン酸ジエチル、フタル酸ジエチル、グリセリルモノオレート、クエン酸トリエチルから選ばれる 1 種又は 2 種以上である請求項 1 記載の皮膚外用剤。

【請求項 3】 上記抗真菌剤がクロトリマゾール、硝酸ミコナゾール、硝酸エコナゾール、硝酸イソコナゾール、ピロールニトリン、トルナフテート、ピフマシ、トリコマイシン、シクロピロクスオクラミン、エキサラミド、ハロプロジンから選ばれる 1 種又は 2 種以上である請求項 1 記載の皮膚外用剤。

【請求項 4】 上記抗炎症性化合物がジフェンヒドラミン、グリチルレチン酸、グリチルリチン、クロタミトン、プフェキサマックから選ばれる 1 種又は 2 種以上である請求項 1 記載の皮膚外用剤。

【請求項 5】 エチルセルロース 1～5 重量%、水 1～10 重量%、上記可塑剤としてアジピン酸ジイソプロピル 2. 2～25 重量%、上記抗炎症剤としてジフェンヒドラミン及び／又はグリチルレチン酸 0. 1～5 重量%、エタノール 50～95 重量% を含有する請求項 1 記載の皮膚外用剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は皮膚外用剤に関し、更に詳しくは皮膚真菌症治療用の皮膚外用剤に関する。

【0002】

【従来の技術】 水虫に代表される皮膚真菌症は、罹患者数が多く、しかも治癒しにくいので隠れた大きな社会問題であるといわれている。更にこれらの疾病は、ひどい痒みを罹患者に与えるため、その患者の集中力を低下せしめ、社会生活に於ける生産性を著しく阻害し、人間社会に大きな悪影響を及ぼしていることは、想像に難くない。即ち、「隔靴搔痒」と言う言葉が生まれるほど、古くから皮膚真菌症は人間を悩ませ、その作業効率を低下せしめてきたものである。

【0003】 従って、皮膚真菌症を治療するにあたり、抗真菌剤により真菌の生育を阻止したり、真菌を死滅させると同時に真菌症に起因する搔痒感を和らげることは、社会生活でのクオリティーを考えると大変重要なことである。

【0004】 かかる視点より、現在まで各種の抗真菌剤と抗炎症性化合物を組み合わせた皮膚外用剤が開発されてきたが、抗真菌剤により抗炎症性化合物の経皮吸収が阻害され、更に真菌症による皮膚の糜爛等のために抗炎

症性化合物の吸収が阻害されるため、期待した程の効果が得られなかった。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】 従って本発明の目的は、抗炎症性化合物を効率よく経皮吸収せしめる真菌症治療用の皮膚外用剤を提供することにある。

【0006】

【課題を解決するための手段】 かかる実状に鑑み、本発明者らは抗真菌剤の存在下で抗炎症性化合物を効率よく経皮吸収させ得る製剤について鋭意研究を重ねた結果、エチルセルロースの含水アルコールゲルが経皮吸収作用に優れることを見出し、従ってこれを皮膚外用剤に配合することにより抗炎症性化合物が効率的に経皮吸収されることを見出し、発明を完成させた。

【0007】 即ち、本発明はエチルセルロース 1～5 重量%、水 1～10 重量%、可塑剤 2. 2～25 重量%、抗真菌剤 0. 1～5 重量%、抗炎症性化合物 0. 1～5 重量% 及び アルコール 50～95 重量% を含有し、且つ可塑剤のエチルセルロースに対する割合が重量比で 2. 2～5 であることを特徴とする皮膚外用剤を提供するものである。

【0008】 ここで、本発明で用いるエチルセルロースは非水溶性の被膜形成剤として、例えば錠剤や顆粒をコーティングする目的で使用されるなど、特に医薬品の分野で広く用いられてきたものであり、エチルセルロースでコーティングされた顆粒は腸溶性或いは徐放性を有することが知られている。本発明の皮膚外用剤に於いて、エチルセルロースは後述する水及びアルコールと共に、経皮吸収性のよいエチルセルロースの含水アルコールゲルを形成し、このゲルによって抗炎症性化合物の皮膚に対する吸収が促進される。エチルセルロースの配合量は皮膚外用剤全量の 1～5 重量% (以下、単に%で示す)、特に 3～4% とすることが好ましい。配合量が 1% 未満及び 10% を超えると抗炎症剤に対する経皮吸収促進効果が得られない。

【0009】 本発明の皮膚外用剤に於いて、水は溶媒として作用する必須成分である。水の配合量は皮膚外用剤全量に対して 1～10%、特に 3～6% とすることが好ましい。水の配合量が少なすぎると抗炎症剤の経皮吸収が促進されず、多すぎるとエチルセルロースを可溶化できない。

【0010】 本発明に於いて、可塑剤は必須成分である。これは、可塑剤と水分とエチルセルロースとで形成される塗布被膜によって、抗炎症性化合物の経皮吸収が促進されるからである。このような可塑剤としては、一般的に用いられているものであれば特に限定されないが、例えば、アジピン酸ジイソプロピル、セバシン酸ジエチル、フタル酸ジエチル、グリセリルモノオレート、クエン酸トリエチル等が例示できる。このうちの点から、特にアジピン酸ジイソプロピルを用いることが好ま

しい。これらの可塑剤の配合量は、エチルセルロースに対して重量比で2.2~5、特に2.3~3、従って、皮膚外用剤全量に対しては2.2~25%、特に7~12%であることが好適である。可塑剤がエチルセルロースの2.2倍量より少なくとも5倍量より多くとも抗炎症性化合物の吸収が促進されず、また、系そのものが不安定になる原因となる。

【0011】本発明の皮膚外用剤に用いる抗真菌剤としては、クロトリマゾール、硝酸ミコナゾール、硝酸エコナゾール、硝酸イソコナゾール、ピロールニトリン、トルナフテート、ピフマシ、トリコマイシン、シクロピロクスオクラミン、エキサラミド、ハロプロジンなどが好適に使用され、このうち、抗炎症剤との相性からクロトリマゾールが最も好ましい。これらは1種を単独で用いても2種以上を組み合わせ用いてもよい。この抗真菌剤の配合量は通常皮膚外用剤に配合される量とすることができ、即ち抗真菌作用が発現するのに十分な量である0.1~5%、特に0.8~1.5%とすることが好ましい。

【0012】本発明の皮膚外用剤に配合する抗炎症性化合物としては、グリチルレチン酸、グリチルリチン、ブフェキサマック等の抗炎症剤；クロタミトン等の鎮痒剤；ジフェンヒドラミン等の抗ヒスタミン剤などが挙げられ、これらは1種を単独で又は2種以上を組み合わせ用いることができるが、ジフェンヒドラミンとグリチルレチン酸とを等量用いることが痒みと炎症の両者を緩和する点から最も好ましい。これらの本発明の皮膚外用剤に於ける配合量は通常通りで良く、即ち、抗炎症作用が発現するのに十分な量である0.1~5%、特に0.8~1.5%とすることが好ましい。

【0013】本発明の皮膚外用剤に配合するアルコールとは、低鎖長のアルキル基を有するアルコールであり、具体的にはメタノール、エタノール、ノルマルプロパノール、イソプロパノール、ノルマルブタノール、t-ブチルアルコール等の炭素数1~4のアルコールが例示できる。これらは1種を単独でも2種以上を混合して用いることもできるが、安全性及び皮膚浸透性の観点から、特にエタノール及び／又はイソプロパノールを用いることが好ましく、最も好適なのはエタノールを単独で用いることである。アルコールの配合量は皮膚外用剤全量の50~95%、特に60~85%とすることが好ましい。配合量が50%未満では被膜形成剤が十分に溶解しないため、薬物の角質層への浸透性が悪くなるなどの不都合があり、また配合量が90%を超えると他の成分の自由度が制限され過ぎることとなる。

【0014】本発明の皮膚外用剤として特に好ましい成分及びその含有割合は、エチルセルロース1~5%、特

に3~4%、水1~10%、特に3~6%、可塑剤としてアジピン酸ジイソプロピル2.2~25%、特に7~12%、抗炎症性化合物としてジフェンヒドラミン及び／又はグリチルレチン酸0.1~5%、特に0.8~1.5%、エタノール50~90%、特に60~85%である。

【0015】本発明の皮膚外用剤には、これらの必須成分以外に通常の皮膚外用剤で用いられる任意成分を本発明の効果を損なわない範囲に於いて配合することができる。任意成分としては、例えばpH調整剤、界面活性剤、増粘剤、メチルパラベン、ブチルパラベン等の防腐剤、ベンゾフェノン誘導体、アミノ安息香酸誘導体等の紫外線吸収剤、γ-トコフェロール、BHT等の抗酸化剤、香料などが挙げられる。

【0016】これらの必須成分及び任意成分より本発明の皮膚外用剤を製造するには、通常の方法を用いて行えばよく、例えば、これら成分を秤量し、加熱攪拌して溶解させた後、冷却するなどの方法を採用することができる。

【0017】

【実施例】以下に実施例を挙げて、更に詳しく本発明について説明するが、本発明がこれら実施例に限定されないことはいうまでもない。

【0018】実施例1~3及び比較例1~5

表1に示す成分を秤量し、80℃に加熱攪拌して溶解させ、攪拌冷却することにより、実施例1~3及び比較例1~5の皮膚外用剤を得た。得られた皮膚外用剤について、シンクタイプの拡散セルを用いて薬物の経皮吸収について検討した。即ち、ハートレイ系白色種モルモット（雄性、350~400g）の背部皮膚を剃毛した後摘出し、これをシンクタイプの拡散セルに装着した。ドナー側には皮膚外用剤を塗布し、アクセプター側には磷酸緩衝生理食塩水溶液を入れ、37℃で24時間放置後アクセプター側の薬物の濃度を高速液体クロマトグラフィーで定量した。この定量は、抗真菌剤であるクロトリマゾール、抗炎症性化合物であるジフェンヒドラミンについて行った。アクセプター側への薬物移行率を表1に併記する。表1から、本発明の皮膚外用剤は抗真菌剤のみならず抗炎症性化合物に対しても経皮吸収を促進していることが明らかであるが、可塑剤のエチルセルロースに対する重量比が2.2~5を満たしていない場合は薬物の経皮吸収性が悪いことが分かる。従って、本発明の皮膚外用剤によれば皮膚真菌症の治療と抗炎症性化合物による搔痒感の抑制が期待できることが分かる。

【0019】

【表1】

成 分 (%)	実施例 1	実施例 2	実施例 3	比較例 1	比較例 2	比較例 3	比較例 4	比較例 5
アジピン酸ジイソプロピル	20	9	5	9	5	5	7	7
エチルセルロース	4	4	1	4	4	4	3.5	3.5
クロトリマゾール	3	1	0.5	3	0.5	3	1	1
ジフェンヒドラミン	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
水	4	4	1	0	4	0	4	0
グリチルレチン酸	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
エタノール	68	81	91.5	83	85.5	87	83.5	87.5
クロトリマゾール (%)	0.9	0.8	0.9	0.7	0.6	0.6	0.7	0.6
ジフェンヒドラミン (%)	25	26	21	13	16	11	15	12

【0020】

*炎症性化合物に対して優れた経皮吸収促進作用を有する

【発明の効果】本発明の皮膚外用剤は、抗真菌剤及び抗*

ので、皮膚真菌症の治療に大変有益なものである。

フロントページの続き

(51) Int. Cl.⁶

識別記号

庁内整理番号

F I

技術表示箇所

A 6 1 K 31/19

9454-4C

31/27

9454-4C

31/40

31/415

A D Z

31/70

31/71

47/10

E

47/36

E

F

// (A 6 1 K 31/415

31:135

31:19)

This Page Blank (uspto)